



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UTILIZACIÓN
DE CIPROTERONA/ETINILESTRADIOL EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA**

Autora: Ana María Cuñado Moral

Tutora: Lucía Cea Soriano

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

Resumen.....	Pág. 3
Abstract.....	Pág. 4
Introducción y antecedentes.....	Pág. 5
Objetivos.....	Pág. 6
Material y métodos.....	Pág. 7
Resultados.....	Pág. 10
Discusión.....	Pág. 12
Conclusión.....	Pág. 15
Bibliografía.....	Pág. 16
Anexos.....	Pág. 19

RESUMEN

Antecedentes: La combinación ciproterona/etinilestradiol (CPA/EE) está formada por un antiandrógeno y un progestágeno, cuya indicación se centra en problemas androgénicos. Su extenso uso como anticonceptivo, provocó una alarma que llevó a su retirada en Francia en 2013. Tras ello, la EMA estableció una serie de recomendaciones para el correcto uso del fármaco y la subsecuente actualización de las guías clínicas.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es conocer el manejo de CPA/EE, con el fin de evaluar el cumplimiento de las nuevas recomendaciones de las guías clínicas sobre la prescripción de CPA/EE en la práctica clínica.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo transversal, identificando anualmente una cohorte de mujeres que iniciaron el tratamiento de CPA/EE durante los años 2011-2016 (a excepción del año 2013), utilizando para ello la base de datos de Atención Primaria THIN (The Health Improvement Network) de Reino Unido. Restringiendo al año 2016, se recogieron las variables en torno al estilo de vida, comorbilidades, posible indicación y tratamiento. Se calculó la incidencia acumulada anual de la proporción de nuevas usuarias de CPA/EE durante los años 2011-2016. Además, para la caracterización de las nuevas usuarias de CPA/EE se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se calcularon medias (ej. la edad) y proporciones.

Resultados: La incidencia acumulada de prescripción de CPA/EE en 2011 fue de 15,89/10.000 y 9,90/10.000 en 2016, mostrando una tendencia constante de disminución, especialmente pronunciada en el grupo etario entre 21-30 años. Durante el año 2016, se identificaron 1658 nuevas usuarias de CPA/EE. La prevalencia de obesidad y tabaquismo entre las usuarias fueron 10,4% y 10,9%, respectivamente. Las mujeres presentaron un bajo perfil de riesgo cardiovascular (<1%). Durante el año previo al estudio, más del 75% de las mujeres recibieron tratamiento para el acné y/o fueron diagnosticadas de alguna condición androgénica, siendo esta mayoritariamente acné (52,5%).

Conclusión: El presente estudio muestra una disminución continuada de la incidencia de prescripción de ciproterona. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que se está realizando un correcto seguimiento de las recomendaciones de utilización de la combinación CPA/EE establecidas por la EMA en 2013 y de las Guías Clínicas de tratamiento de acné en la población de Reino Unido.

ABSTRACT

Background: Cyproterone acetate/ethinylestradiol (CPA/EE) is an antiandrogen and a progestagen which is indicated for androgenic problems. Its extensive use for contraceptive purposes solely ended up with the withdrawal of this drug in France in 2013. Following this, the EMA established new recommendations for the correct use of this combination, together with the update of clinical guidelines .

Objective: The main objective of this study is to characterise new users of CPA/EE and investigate if prescribing patterns are in line with the approved indications and recommendations.

Material and methods: We used medical records from the primary care database THIN (The Health Improvement Network) database from The United Kingdom. We conducted an observational crosssectional study, identifying annually a cohort of women initiating the treatment with CPA/EE during the years 2011-2016 (except for the year 2013). The annually cumulative incidence of the new users of CPA/EE was calculated from 2011 to 2016. Restricting to year 2016, we collected information towards lifestyle, comorbidities, possible indication and treatment data of new users. A descriptive analysis was performed as well as evaluation of proportion of new users with any androgenic condition.

Results: The cumulative incidence of the prescription of CPA/EE in 2011 was 15.89/10,000 and 9.90/10,000 in 2016, showing a constant decreasing trend. This decreased was notable among women aged 21-30 years. For year 2016, 1658 women were identified as new users of CPA/EE. Frequency of obesity (BMI >30) and current smoking was 10.4% and 10.9%, respectively; with a low cardiovascular risk profile was (<1%). More than 75% of the users received any acne treatment and/or had any androgenic diagnosis in the year prior, being acne the most common diagnosis (52.5%).

Conclusion: This study shows a constant decrease trend in prescription of CPA/EE in the last years. However, drug utilization and treatment patterns of CPA/EE are in line with both EMA and Acne Clinical guidelines.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

A nivel mundial más de cien millones de mujeres utilizan anticonceptivos orales. En el año 1957 la Federal Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó la primera píldora hormonal, conocida como Enovid[®], noretinodrel/mestranol (10 mg/0,15 mg). No se utilizó como anticonceptivo en planificación familiar, sino que fue indicado para el tratamiento de desórdenes menstruales, en concreto problemas androgénicos tales como hirsutismo, ovario poliquístico y acné (1,2).

La combinación ciproterona/etinilestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) fue autorizada por primera vez en 1985 en Alemania. En la actualidad está autorizada en 135 países y comercializada en 116 países (3,4). A diferencia de otros anticonceptivos orales combinados (AOCs), cuya composición incluye una combinación de progestágeno y estrógeno en su formulación, la combinación CPA/EE posee un antiandrógeno y un estrógeno (Figura 1A-1B) (5,6).

Estos principios activos tienen un mecanismo de acción diferente y complementario. Por un lado, el acetato de ciproterona es un antiandrógeno progestacional capaz de bloquear los receptores androgénicos y de inhibir la hormona luteinizante, disminuyendo así los niveles de andrógenos circulantes (7–9). Por otro, el etinilestradiol actúa como agonista de los receptores estrogénicos y aumenta los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales), disminuyendo así los andrógenos libres plasmáticos (5,10). Esta combinación de principios activos produce la inhibición de la ovulación y cambios en la secreción vaginal confiriéndole a su vez una acción anticonceptiva (5).

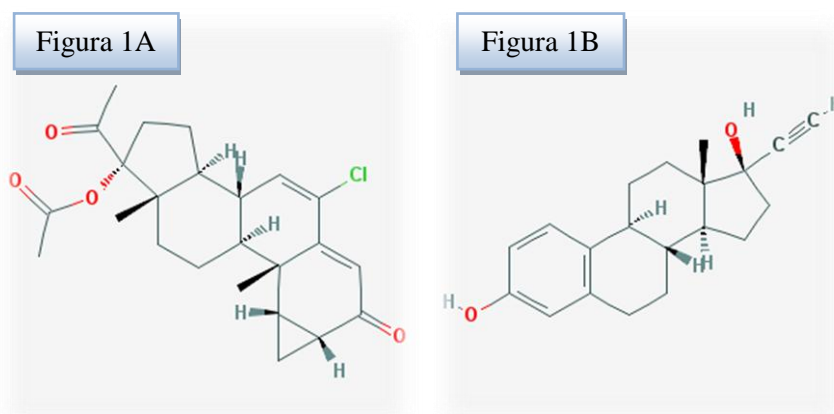


Figura 1A. Estructura química del acetato de ciproterona (9)

Figura 1B. Estructura química del etinilestradiol (10)

A nivel europeo, y actualmente, su uso está indicado para el tratamiento del acné androgénico-dependiente moderado a severo y/o hirsutismo. En caso de acné se debe usar exclusivamente cuando otras terapias tópicas o la antibioterapia sistémica han fallado (segunda línea de tratamiento). Pese a su actividad como anticonceptivo hormonal su uso no está indicado con ese fin (5).

En torno a la seguridad de este medicamento, la reacción adversa grave, aunque de frecuencia rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), más conocida es la trombosis venosa profunda (5). Se conoce como trombosis venosa a la formación de coágulos de sangre en las venas con posibles consecuencias mortales. El consumo de anticonceptivos hormonales se considera un factor de riesgo moderado de tromboembolismo (11).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, en el año 2013 la Agencia Francesa del Medicamento (ANSM) inició una alarma dado el extenso uso de CPA/EE únicamente como anticonceptivo, y por tanto un aumento del riesgo de producir tromboembolismo venoso (12). Este hecho llevó a la retirada durante ese año del fármaco del mercado en este país. La posterior revisión llevada a cabo por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) concluyó que el balance beneficio/riesgo de la combinación CPA/EE era positivo. Desde ese momento se establecieron una serie de recomendaciones para el correcto uso del fármaco y la disminución del riesgo de tromboembolismo venoso (3). Con el fin de evaluar si en la práctica clínica se cumplen las nuevas recomendaciones de las guías terapéuticas sobre el manejo de CPA/EE, el presente trabajo analiza un grupo de mujeres que iniciaron el tratamiento de CPA/EE durante el año 2016, utilizando para ello una base de datos de atención primaria, en concreto la base de datos The Health Improvement Network (THIN), de Reino Unido.

OBJETIVOS

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal conocer la utilización de la combinación CPA/EE en la práctica clínica real utilizando para ello, como ya se ha mencionado, una base de datos masiva de atención primaria.

Como objetivos secundarios se encuentran:

- Calcular la frecuencia de prescripción de CPA/EE en los últimos años (2011-2016).

- Conocer el patrón de estilo de vida, comorbilidades y uso de otros tratamientos farmacológicos de las nuevas usuarias de CPA/EE, centrándonos exclusivamente en el año 2016.
- Estimar la proporción de nuevas usuarias durante el 2016 cuya indicación se adecúa a las indicaciones aprobadas e incluidas en la ficha técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, identificando una cohorte de mujeres que iniciaron el tratamiento de CPA/EE durante los años 2011-2016.

Fuente de datos

Para la elaboración de este estudio observacional, se utilizó como fuente de información la base de datos de Atención Primaria THIN (The Health Improvement Network), de Reino Unido. En esta se incluye la información de los pacientes recogida por los médicos en las consultas de atención primaria de forma rutinaria y anónima, referente a: datos demográficos, consultas, diagnósticos, prescripciones, ingresos hospitalarios y resultados de pruebas de laboratorio (13).

Los datos obtenidos en THIN son representativos de la población de Reino Unido y han sido validados para su uso en multitud de estudios farmacoepidemiológicos (14,15). Todos los datos de los pacientes son registrados y explotados de forma anónima (13). En este país, los médicos registran la información referente a los diagnósticos médicos utilizando diccionarios médicos conocidos como Read que son utilizados en todo el ámbito sanitario del sistema nacional de salud (NHS) de Reino Unido, y clasificados en base a una jerarquía con cuatro términos alfanuméricos (16). En relación al campo de la terapéutica utilizan el diccionario Gemstrip, registrando el principio activo así como información referente a la dosis, posología y duración. Todas las prescripciones generadas a nivel de atención primaria se generan de forma automática y quedan registradas sistemáticamente en la base de datos (17).

Población de estudio

Se identificaron, anualmente y de forma independiente, todas aquellas mujeres incluidas en la base de datos durante los años 2011-2016. Para cada año, por separado, como criterio de inclusión y para asegurar la calidad y cantidad de información, se exigió que las mujeres

estuvieran adscritas a su médico de atención primaria durante al menos un año previo a la entrada en el estudio. Junto con este criterio de inclusión, todas aquellas mujeres con una prescripción de ciproterona durante el año previo a cada respectivo periodo de estudio fueron excluidas. Aquellas mujeres que cumplían los criterios de inclusión entraron a formar parte del estudio. Desde la fecha de inclusión hasta diciembre de cada año de estudio, se identificaron todas aquellas mujeres que recibieron al menos una receta de CPA/EE. Restringiendo a las nuevas usuarias durante el año 2016, estas a su vez se clasificaron en nuevas usuarias si no se había registrado una prescripción de ciproterona antes del año del estudio y las usuarias que sí habían recibido previamente ciproterona.

Recogida de variables de interés

Restringiendo a las nuevas usuarias durante el año 2016, se recogieron variables en relación a información demográfica, tales como: el estilo de vida, comorbilidad y tratamiento. Para ello, se realizaron diferentes búsquedas. Para las variables demográficas, estilo de vida y determinadas comorbilidades se buscó en las historias clínicas utilizando como ventana temporal cualquier momento antes de la fecha de prescripción de CPA/EE (fecha índice). Respecto a la búsqueda de las comorbilidades ginecológicas y/o relacionadas con la prescripción de CPA/EE se restringió la ventana temporal al año previo a la fecha de prescripción de CPA/EE.

En cuanto a las variables de estilo de vida se incluyeron: edad de la mujer en el momento de la prescripción, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol, número de prescripciones durante el último mes y hábito tabáquico. En relación a las comorbilidades, se tuvieron en cuenta un rango amplio de patologías entre las que se encuentran: patologías relacionadas con el aparato cardiovascular, el digestivo y sistema nervioso central, entre otros.

En torno al uso de otros medicamentos previos a la prescripción de CPA/EE se evaluaron diferentes grupos farmacológicos, tomando como ventana temporal el año previo a la prescripción de CPA/EE. Los medicamentos se dividieron en tres grupos: 1.) Antibióticos, retinoides y otros agentes tópicos; 2.) Agentes hormonales; 3.) Otros fármacos.

El uso de fármacos se clasificó en dos categorías, teniendo en cuenta la presencia de al menos una prescripción de cada grupo farmacológico de interés durante la ventana temporal especificada:

- Uso durante el año previo: Definido como recibir al menos una receta.
- No uso durante el año previo: Cuando no existía ninguna receta durante el año previo.

Posibles indicaciones de CPA/EE

Las indicaciones de CPA/EE, independientemente de estar aprobado por la EMA, incluyen las siguientes: i) aquellas relacionadas con problemas androgénicos tales como: acné, alopecia, hirsutismo, seborrea y síndrome de ovario poliquístico (SOP); ii) problemas menstruales: oligomenorrea y síndrome premenstrual; y iii) manejo anticonceptivo.

Además, para conocer el patrón de utilización del fármaco entre las usuarias, se establecieron tres definiciones de posible indicación de CPA/EE en base a la existencia de las afecciones descritas anteriormente, junto con el uso de tratamiento de acné (incluyendo antibióticos sistémicos y tópicos, retinoides sistémicos y tópicos, y otros agentes tópicos) en el año previo:

- Definición de indicación laxa: corresponde a afecciones androgénicas, problemas menstruales y manejo anticonceptivo y/o tratamiento de acné.
- Definición de indicación intermedia: corresponde a afecciones androgénicas y problemas menstruales y/o tratamiento de acné
- Definición de indicación estricta: corresponde exclusivamente a aquellas afecciones directamente relacionadas con problemas androgénicos y que por tanto se ajustarían más a la actualización de la ficha técnica y/o tratamiento de acné.

Análisis estadístico

Se calculó la incidencia acumulada anual de la proporción de nuevas usuarias de CPA/EE durante los años 2011-2016, exceptuando el año 2013 coincidiendo con la retirada del medicamento en Francia. Las incidencias se presentan estratificadas por edad y año, expresadas por cada 10,000 mujeres. Para la caracterización de las nuevas usuarias de CPA/EE se llevó a cabo un análisis descriptivo en el que se calcularon medias (ej. la edad) y proporciones. A los datos desconocidos de las variables le asignamos una categoría independiente.

El análisis de los datos se realizó con Stata[®] V.12.0. (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Para el manejo de las tablas extraídas de la base de datos y la elaboración de gráficas se utilizó Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

Incidencia de CPA/EE

En relación al último año (2016), 1658 mujeres recibieron una prescripción de CPA, siendo el 73% (n=1210/1658) usuarias por primera vez (naive) frente al 23% (n=448/1658) de las mujeres que ya lo habían recibido con anterioridad en el pasado.

La figura 2 muestra la tendencia de la incidencia acumulada (IA) anual de prescripción de CPA/EE por cada 10.000 mujeres, entre 2011 y 2016 (a excepción de 2013) estratificado por edad. La tendencia de prescripción ha ido disminuyendo paulatinamente, siendo este descenso más marcado entre los años 2012 y 2014, donde la incidencia pasó de 16,23 casos por cada 10.000 mujeres a 12,52/10.000, coincidiendo con el periodo de retirada del fármaco. Este descenso se mantiene para los años 2015 y 2016.

El grupo de edad comprendido entre los 21 y los 30 años fue aquel con mayor número de prescripciones de CPA/EE, independientemente del año del estudio, aunque también fue el grupo con mayor descenso a lo largo de los años evaluados. Por ejemplo, la incidencia acumulada en el 2011 fue de 67,03 casos por cada 10.000 mujeres, mientras que durante el 2016 fue de 35,36 casos por cada 10.000 mujeres.

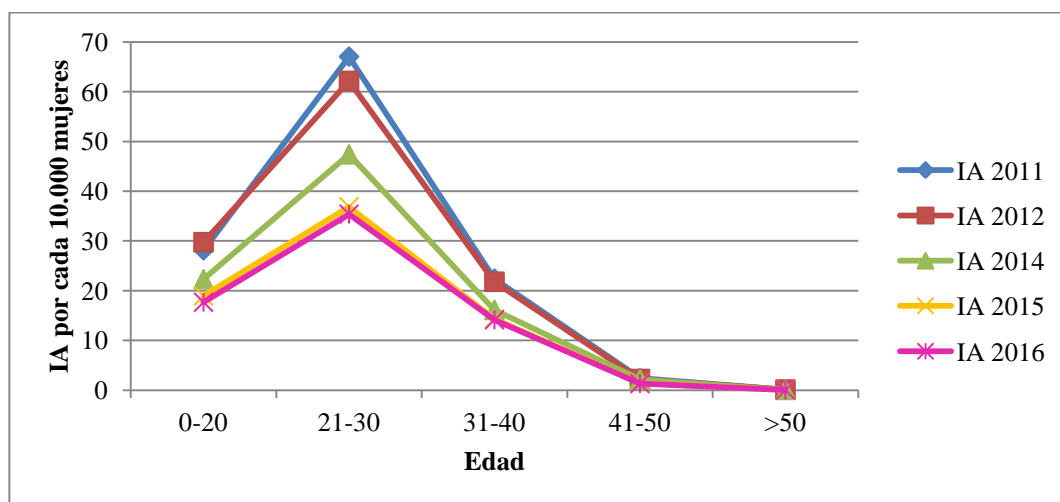


Figura 2: Incidencia acumulada de prescripción de ciproterona por cada 10.000 mujeres durante el periodo de estudio

Caracterización de las nuevas usuarias de CPA/EE en el año 2016

La tabla 1 muestra datos referidos al estilo de vida de las nuevas usuarias de CPA/EE durante el 2016. Casi el 50% de las usuarias tenían una edad comprendida entre 16 y 25 años en el momento de la prescripción, siendo el grupo de 16 a 20 años el mayoritario (25,3%).

El 13,6% de las mujeres tenían sobrepeso y el 10,4% eran obesas. En relación al hábito tabáquico, el 10,9% eran fumadoras y el 14,3% exfumadoras en el momento de la prescripción. Casi el 70% de las usuarias no había recibido ningún tratamiento previo el mes anterior al de la prescripción de CPA/EE.

Los datos referidos a comorbilidades de las nuevas usuarias se muestran en la tabla 2. En relación a patologías relacionadas con el aparato cardiovascular, menos del 1% de las mujeres tenían hipertensión arterial (7 mujeres) o hiperlipidemia (8 mujeres). Un total de 8 casos (<1%) presentaron historia previa de trombosis venosa profunda. Ninguna de las usuarias había sufrido un infarto de miocardio previo (*datos no mostrados en tabla*).

El 0,5% de las mujeres presentaron diabetes mellitus (tipo I o II) y el 1,5% hipotiroidismo. Sin embargo, la prevalencia de patología respiratoria y del sistema nervioso central fueron más comunes, así el 18,2% presentaban asma; un total de 18,5% ansiedad y 19,4% depresión. Por último, alrededor del 10% habían sido diagnosticadas previamente de una enfermedad de transmisión sexual.

En la tabla 3 se puede observar el tratamiento farmacológico que recibieron estas mujeres durante el año previo a recibir CPA/EE. El primer grupo de fármacos analizado incluye fármacos propuestos por las Guías Clínicas para el tratamiento de acné: 35,0% recibieron antibióticos sistémicos, 33,5% antibióticos tópicos, 20,1% retinoides tópicos, 0,1% retinoides sistémicos y 7,9% otros agentes tópicos.

Asimismo, los anticonceptivos orales combinados (AOCs) fueron prescritos a casi el 20% de las mujeres, siendo los de segunda generación los más utilizados (combinación de levonorgestrel y etinilestradiol). Alrededor del 8% de las mujeres tenían registrado al menos una prescripción de otros agentes hormonales (principalmente progestágenos).

En relación a otro tipo de fármacos, el 17,9% de las mujeres recibieron fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio. Respecto a fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, 13,3% recibieron antidepresivos y 4,0% benzodiazepinas.

Posible indicación de CPA/EE

Las patologías relacionadas con una posible indicación de CPA/EE y registradas durante el año previo al estudio se muestran en la tabla 4. El 61,8% de las mujeres tuvieron cualquier condición androgénica, siendo mayoritaria el porcentaje de mujeres con acné (52,5% del total

de usuarias de CPA/EE), seguido del síndrome de ovario poliquístico (5,7%) e hirsutismo (2,7%). El 13,0% de las usuarias de CPA/EE tuvieron algún desorden menstrual. Además, el manejo anticonceptivo se registró en el 37,1% de las usuarias de CPA/EE.

Por último, se clasificaron las mujeres en función de haber recibido o no tratamiento para el acné y/o presentar diferentes condiciones para las que CPA/EE podría estar indicado (Figura 3). Los porcentajes presentados a continuación reflejan la suma de la proporción de mujeres que durante el año previo recibieron tratamiento para el acné y/o de las que presentaron una condición androgénica. Estos fueron: definición laxa, 89,3%; definición intermedia, 78,4%; y definición estricta, 75,5%.

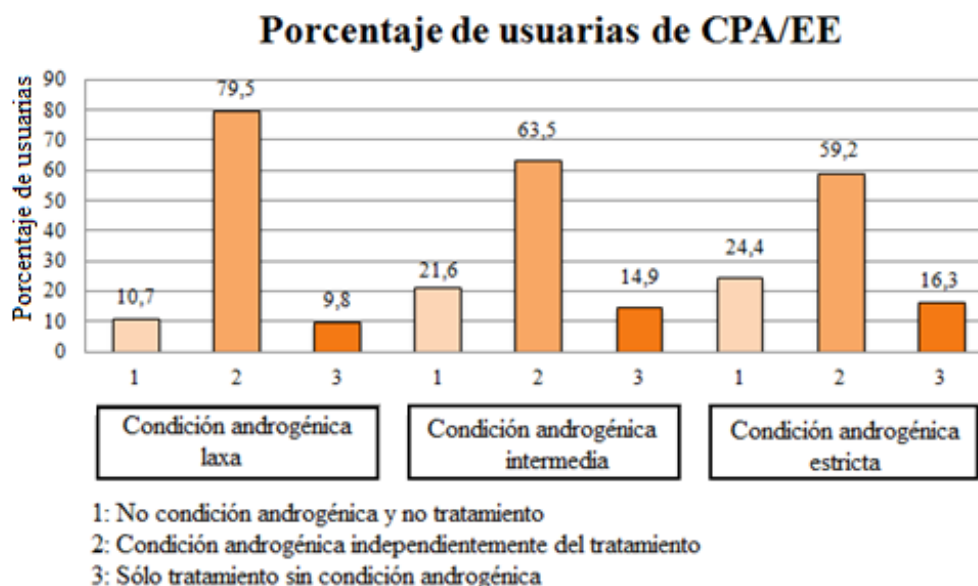


Figura 3. Porcentaje de usuarias de CPA/EE en función del tratamiento para el acné recibido y de la condición androgénica, estableciéndose tres definiciones de condición androgénica

DISCUSIÓN

Desde el año 2011 se ha producido un descenso en la incidencia acumulada del consumo de CPA/EE en la población de Reino Unido. La retirada del fármaco del mercado en 2013 en Francia podría ser una de las razones principales de este descenso, siendo más marcado entre los años 2012 y 2014. Durante todos los años del estudio la mayor parte de prescripciones se concentró en el grupo de edad entre 21 y 30 años. De la misma manera, en este grupo se

produjo el mayor descenso en la incidencia acumulada a lo largo del estudio (de 67,03/10.000 en 2011 a 35,35/10.000 en 2016). Este descenso coincide con el observado en los estudios de utilización de CPA/EE que se llevaron a cabo en Italia y los Países Bajos, donde también se utilizaron bases de datos similares a las del presente estudio, durante los años 2011, 2012 y 2014 (18,19). Este descenso podría deberse, en parte, al seguimiento de las recomendaciones sugeridas por la EMA en la revisión del balance beneficio/riesgo de CPA/EE llevada a cabo en 2013 (3,4).

Durante el año 2016 casi el 50% de las usuarias eran menores de 25 años. Al clasificar a las mujeres en función de su índice de masa corporal (IMC), el 13,6% de las mujeres tenían sobrepeso y el 10,4% eran obesas. La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular de eventos como infarto agudo de miocardio (IAM), derrame cerebral y tromboembolismo venoso y por lo tanto, debería tenerse en cuenta el IMC antes de prescribir ciproterona (20). El hábito tabáquico es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes y está contraindicado en mujeres sometidas a una terapia con anticonceptivos orales hormonales que superen los 35 años (21). Pese a estas indicaciones, en nuestro estudio el 11% de las usuarias de CPA/EE eran fumadoras en el momento de la prescripción.

Por otro lado, de forma general en nuestro estudio, el perfil de riesgo cardiovascular en base a comorbilidades o historia previa de las mujeres fue bajo. Asimismo, de forma habitual la edad de consumo de este fármaco se situaba en mujeres menores de 25 años. Ambos factores disminuyen el posible riesgo de eventos adversos asociados al consumo del fármaco. Sin embargo, en torno a patologías relacionadas con el sistema nervioso central un alto porcentaje de mujeres presentaron ansiedad/depresión. En un estudio danés de cohorte prospectiva publicado en 2016, observaron un aumento de riesgo de depresión y prescripción de antidepresivos asociados al uso de anticonceptivos con ciproterona (22). Esto sugiere el posible empeoramiento o contraindicación en las nuevas usuarias de CPA/EE, dado la alta prevalencia de depresión observada en nuestro estudio.

El acné vulgaris constituye una de las patologías más comunes de la piel en adolescentes y adultos jóvenes (23). Durante el año previo al estudio, el tratamiento farmacológico más común para esta patología fueron los antibióticos orales y tópicos. Esta tendencia coincide con la primera línea de tratamiento propuesta por las Guías Clínicas de Acné y también con el estudio realizado en una cohorte italiana publicado en 2016 (18,23). El año previo al estudio el 61,8% de las usuarias fueron diagnosticadas de alguna condición androgénica, siendo el

acné la patología mayoritaria (52,5%). Esto coincide con los datos obtenidos por *Lapi F. et al* y *Bezemer I.D. et al* entre los años 2011 y 2014. El uso de CPA/EE para el tratamiento del acné sólo está indicado cuando otras terapias tópicas y/o antibióticos han fracasado (5), lo que parece apoyar el cumplimiento de las recomendaciones en la práctica clínica de Reino Unido.

Finalmente, se evaluó la presencia de condición androgénica y/o haber recibido un tratamiento para el acné. En este estudio se concluyó que un gran porcentaje de las usuarias que recibieron CPA cumplían alguno de estos factores. Para ello, la condición androgénica se clasificó según las siguientes definiciones; definición laxa, 89,3%; definición intermedia, 78,4%; y definición estricta, 75,5%. Los datos obtenidos indican que el uso del fármaco se encuentra adaptado a las recomendaciones de uso dadas por la EMA en 2013. Las Guías clínicas y la EMA recomiendan que la terapia con ciproterona sea de una duración limitada, y como tratamiento de segunda línea del acné tras el fracaso terapéutico con antibióticos sistémicos y tratamientos tópicos. Pese a que este estudio no ha evaluado la duración del tratamiento, sí parece apoyar las recomendaciones sobre el manejo de CPA/EE (3,4).

El presente estudio tiene fortalezas y limitaciones que deben tenerse en cuenta. Una de las fortalezas fundamentales de este estudio es la fuente de información, THIN, una base de datos poblacional representativa de la población de Reino Unido. Las características del sistema sanitario británico, de cobertura universal, hacen de la atención primaria la primera puerta de entrada. Este hecho sumado a la recogida rutinaria de datos de los pacientes por parte de los médicos da lugar a una gran cantidad de información de tipo diagnóstica, terapéutica y de laboratorio. Sin embargo, este estudio también tiene sus limitaciones. Al ser un análisis observacional la fiabilidad de la información depende, en parte, de la calidad de los datos recogidos en la base de datos por los profesionales sanitarios. De forma general se asume que la relación entre un diagnóstico y una prescripción sea acorde a este si se encuentran contemporáneos en el tiempo (sesgo de mala clasificación). Sin embargo, el alto porcentaje de mujeres con registro de condición androgénica y/o acné, nos lleva a pensar que de existir este sesgo, sería en una baja proporción de mujeres. Por otro lado, es posible que la incidencia de CPA/EE haya podido ser infraestimada dado que algunas mujeres hayan acudido al ginecólogo o al sistema sanitario privado, no registrándose esta primera prescripción. Sin embargo, dado que los datos de incidencia coinciden con estudios previos realizados en Europa, de haber sido infraestimada, este impacto sería mínimo.

CONCLUSIÓN

El presente estudio muestra una disminución continua de la incidencia de prescripción de ciproterona en los últimos años que se mantiene en la actualidad, iniciándose durante el año previo a la retirada del fármaco del mercado y afectando mayoritariamente al grupo etario de 21-30 años. Entre las características de las nuevas usuarias durante el 2016, destaca el bajo perfil de riesgo cardiovascular aunque existe una alta prevalencia de patología del sistema nervioso central. En este tipo de patologías podría estar contraindicado el uso de ciproterona. En términos de manejo de CPA, los datos obtenidos en este estudio muestran de forma general el seguimiento de las recomendaciones establecidas por la EMA y de las Guías clínicas en la población de Reino Unido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dhont M. History of oral contraception. Eur J Contracept Reprod Heal Care. 2010;15(sup2):S12–8.
2. Planned Parenthood Federation of America. The Birth Control Pill — A History. :1–14. Tomado de:
https://www.plannedparenthood.org/files/1514/3518/7100/Pill_History_FactSheet.pdf
Último acceso: diciembre 2017
3. European Medicines Agency (EMA). Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups. 2013. Tomado de:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cyproterone-_and_ethinylestradiol-containing_medicines/human_referral_prac_000017.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
Último acceso: diciembre 2017
4. European Medicines Agency EMA. Assessment report cyproterone acetate/ethinylestradiol (2 mg/0.035 mg) containing medicinal products. 2013. EMA/339116/2013 Tomado de:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144130.pdf Último acceso: diciembre 2017
5. Ficha Técnica de Diane 2mg/0.035mg. Tomado de:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55698/FT_55698.html.pdf Último acceso: diciembre 2017
6. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3):1–52.
7. Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):168–72.
8. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick. Dermatología En Medicina General. Vol. 2. Editorial Médica Panamericana; 2010. 904 p.
9. PubChem - Open Chemistry Database. Compound Summary for CID 9880- Cyproterone acetate. Tomado de:

- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cyproterone_acetate Último acceso: diciembre 2017
10. PubChem - Open Chemistry Database. Compound Summary for CID 5991-Ethinyl Estradiol Tomado de:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethinyl_estradiol#section=Top Último acceso: diciembre 2017
 11. International Society on Thrombosis and Haemostasis. Conozca sobre la trombosis. 2017; Tomado de: <http://es.worldthrombosisday.org/issue/thrombosis/> Último acceso: diciembre 2017
 12. Collier R. Scrutiny of Diane-35 due to potential dangers of off-label prescribing. CMAJ. 2013;185(5):217–8.
 13. University College of London (UCL). THIN Database. Tomado de: <https://www.ucl.ac.uk/pcph/research-groups-themes/thin-pub/database> Último acceso: diciembre 2017
 14. Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(4):393–401
 15. Blak BT, Thompson M, Dattani H, Bourke A. Generalisability of the Health Improvement Network (THIN) database: Demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. Inform Prim Care. 2011;19(4):251–5.
 16. Licence OG. Data-Gov.UK. UK Read Code. Tomado de: <https://data.gov.uk/dataset/uk-read-code> Último acceso: diciembre 2017
 17. Cegedimrx. About us. Tomado de: <http://www.cegedimrx.co.uk/about-us/resip/> Último acceso: diciembre 2017
 18. Lapi F, Simonetti M, Cricelli I, Cricelli C. Prescription Appropriateness of Cyproterone Acetate / Ethinylestradiol in Primary Care : A Population-Based Study in Italy. Clin Drug Investig. 2017; 37(8):755-62
 19. Bezemer ID, Smits E, Penning-van Beest FJA, Asiimwe A, Herings RMC. Thrombotic risk minimization for Diane-35 and generics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(11):1411-1417
 20. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. Contraception. 2016;94(6):590–604.

21. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women: Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. JAMA. 1979;242(11):1150–4.
22. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard O. Association of hormonal contraception with depression. JAMA Psychiatry. 2016;73(11):1154–62.
23. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945–973e33.

ANEXOS

Tabla 1. Distribución de las variables relacionadas con el estilo de vida de las nuevas usuarias de CPA/EE durante el año 2016

Tabla 1. Estilo de vida		
Características	Nº de usuarias	%
Edad a fecha de la prescripción		
0-16	220	13,3
16-20	420	25,3
20-25	377	22,7
25-30	305	18,4
30-40	304	18,3
≥40	32	1,9
Índice de masa corporal (IMC)		
15-20	177	10,7
20-25	491	29,6
25-30	225	13,6
>30	173	10,4
Desconocido	592	35,7
Consumo de alcohol (unidades/semana)		
0	200	12,1
1-9	309	18,6
10-20	208	12,5
>21	19	1,1
Desconocido	922	55,6
Nº de prescripciones en el último mes		
Ninguna	1155	69,7
1	267	16,1
2	139	8,4
3 y más	97	5,9
Tabaquismo		
No fumadora	1036	62,5
Fumadora	180	10,9
Exfumadora	235	14,2
Desconocido	207	12,5

Tabla 2. Distribución de comorbilidades de las nuevas usuarias de CPA/EE en el año 2016

Tabla 2. Comorbilidades		
Patología	Nº de usuarias	%
Anemia (durante el último año)	73	4,4
Ansiedad	306	18,5
Asma	301	18,2
Cáncer	33	2,0
Depresión	322	19,4
Diabetes	8	0,5
Enfermedad de transmisión sexual (ETS)	167	10,1
Hiperlipidemia	8	0,5
Hipotiroidismo	25	1,5
Hipertensión arterial	7	0,4
Trombosis venosa profunda	8	0,5

Tabla 3. Distribución del tratamiento farmacológico durante el año previo de las nuevas usuarias de CPA/EE en el año 2016

Tabla 3. Tratamiento farmacológico			
Tratamiento		Nº de usuarias	%
Antibióticos, Retinoides y otros Agentes Tópicos	Antibióticos sistémicos	581	35,0
	Antibióticos tópicos	555	33,5
	Retinoides tópicos	334	20,1
	Retinoides sistémicos	2	0,1
	Otros agentes tópicos	131	7,9
Agentes Hormonales	AOCs*	329	19,8
	Drospirenona	84	5,1
	Progesterona oral	82	4,9
	Inyección progesterona	25	1,5
	DIUs†	14	0,8
Otros Fármacos	Antidepresivos	220	13,3
	Antidiabéticos orales	28	1,7
	Antimigrañosos	31	1,9
	Benzodiazepinas	66	4,0
	Fármacos Sistema Respiratorio	296	17,9
	Hormona tiroidea	20	1,2
	IBPs ‡	121	7,3
	Opiáceos	193	11,6
	Paracetamol	171	10,3
	*AOCs: anticonceptivos orales combinados		
	†DIUs: dispositivos intrauterinos		
	‡IBPs: inhibidores de la bomba de protones		

Tabla 4. Distribución de patologías durante el año previo al estudio de las nuevas usuarias de CPA/EE en el año 2016

Patología	Nº de usuarias	%
Cualquier condición androgénica	1025	61,8
Acné	870	52,5
Síndrome de ovario poliquístico	95	5,7
Hirsutismo	45	2,7
Alopecia	15	0,9
Seborrea	0	0
Desórdenes menstruales	215	13,0
Problemas menstruales	146	8,8
Oligomenorrea	34	2,1
Amenorrea	28	1,7
Síndrome premenstrual	4	0,2
Endometriosis	3	0,2
Mioma	0	0
Manejo anticonceptivo	615	37,1